

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

⑨ 日本国特許庁 (JP)
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭55-162772

④Int. Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	⑤公開 昭和55年(1980)12月18日
C 07 D 213/64		7138-4C	
213/65		7138-4C	発明の数 1
213/68		7138-4C	審査請求 未請求
213/70		7138-4C	
213/82		7138-4C	
213/85		7138-4C	
215/22		7308-4C	
217/14		7308-4C	
217/24		7308-4C	
235/26		7308-4C	
239/32		6670-4C	※

(全 6 頁)

⑥口臭酵素防腐導体の製造法

尼崎市武庫丘町 2 の 5 の 53 の 30

3

⑦特 願 昭55-69434
 ⑧出 願 昭49(1974) 5 月 22 日
 ⑨特 願 昭49-58244の分割
 ⑩発明者 浜田芳徳

⑪出願人 堀野製薬株式会社
 大阪市東区道修町 3 丁目 12 番地
 ⑫代理人 弁理士 岩崎光路

最終頁に続く

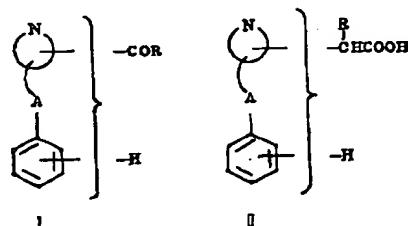
明 請 口

1 発明の名稱

口臭酵素防腐導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式 I で表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基を有するオフオクチオランを反応させ、て得られる化合物を加水分解しついで臭化して一般式 II で表わされる化合物を得ることを特質とする口臭酵素防腐導体の製造法。



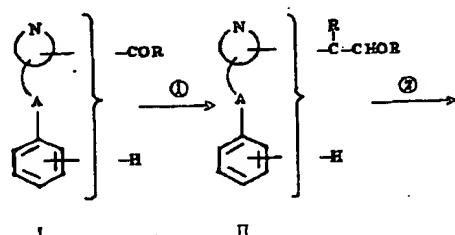
(式中 N はピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、R は炭化水素基を表わし、A は凸基または凹基を表わし、N および上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない)

この口臭酵素を有していてもよくあるいは結合ペニセン環または結合脂環を有していてもよく -COR はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。

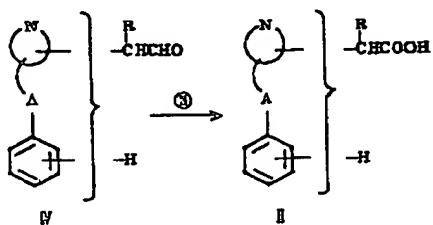
3 発明の詳細な説明

本発明は口臭酵素防腐導体の製造法に因し、その目的は得れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および防腐作用を示し医薬または防腐剤として有用な口臭酵素防腐導体を得る点にある。

本発明方法の段階は次式によつて示される。



(以下余白)



(式中、Nはピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは四面体または四面環を表わし、Nおよび上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない)～3回の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合四面環を有していてもよい。
-COR基はこの結合ベンゼン環上にあってもよい。
Rはアルキル基を表わす。)

本発明方法は一段式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素基フオスフオランと反応させることによって(略)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分解に付し化合物IIIとした(反応②)後四化反応に

- 3 -

特許第55-162772(2)
付して目的とする置換四面環化合物を得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実験について詳細に記述する。
反応①は通常のウイティツヒ反応に従つて行えばよく、日々のアルコキシメチレン三炭化水素基フオスフオラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスフオラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フオスフオラン、エトキシメチレントリブチルフオスフオランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、トトヒドロフランなど)中で反応に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムオクタート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実験的である。反応は温

- 4 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として酢酸、乙酸、粉酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、酸として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられるあるいは有機酸の存在下で加熱することにより実現される。生成する化合物IIIは単離することなく次工程④に付すことができる。

反応③は化合物IIのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一段のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する四化反応に応じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、四化銀などにより水中または有機溶媒中で四化してもよいし、粉酸、クロム酸、粉酸と過酸化銀または過酸化鉄などにより四化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を受ける段上の反応は各反応の前段に反応を示す。

することにより、最終において目的化合物を得るようになることができる。

なお、目的化合物Iはハロゲンピリジン環にフェノール基またはチオフェノール基を必要に応じて組合性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物IIはさらに分離。粉酸あるいは四化化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換四面環化合物及びその反応は歴れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または抗作用を示し、医薬または動物として有用な化合物である。

以下実例において本発明方法の実験例を示す。

実例1

- 5 -

- 6 -

溶液にしたメトキシメテレントリフェニルオクタリウムクロライドヨニウムヨウ化物をエーテル 260 mlに溶解し、内圧 13~20°Cで 1/33 モルフェニルリチウムエーテル溶液 60 mlを滴下 0/30で 1/5分間かきませる。2-フェニキシ-2-アセチルピリジン 2/6 gのエーテル溶液 140 mlを 30 分で滴下後密閉で 1/4時間かきませる。不溶物を浮かし沪紙に水洗を往復エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶液を留去し残渣 1.76 gをシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン/酢酸エーテル (50:1) 抽出部を減圧蒸留すると bp_{46~50°C} / 47~149°Cの 2-フェニキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)ピリジン 1.43 gを得る。

元素分析 C₁₃H₁₅O₃Nとして

計算値: C, 74.66; H, 6.37; N, 5.89

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR ν (CHCl₃) _{max} cm⁻¹ 1658, 1590

NMR δ (CDCl₃) 1.88, 1.93 (3H, d), 1.367, 3.70 (3H, s), 6.12, 6.33 (3H, q)

- 7 -

特許登録第 162772(3)

本品 1.6 gを 2N 硝酸 50 mlに加え、電解気流中一皮かきませた銅板底板にベンゼン 10 mlを入れ電気気流中亜マンガン酸カリウム 1.3 gの水溶液 30 mlを 30 分で滴下さらに密閉で 10 分間かきませた後不溶物を浮かし沪紙を炭酸水素ナトリウムで洗浄してエーテルで抽出する。抽出液を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、10%硝酸で洗浄した後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し母液を留去する。残渣 6.10 gをベンゼン/石油エーテルで再結晶すると 148~150°Cの 2-(2-フェニキシ-2-ピリジル)プロピオン酸 1.0 gを得る。本品は他の方法により同様された品と同定された。

又例第 3-103

以下又例 1 と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる記号は下記の意味を表わし。A₁において例えば 2-O はピリジンの 2 位がエーテル結合していることを表わし。X₁, X₂, Y₁, Y₂ および Y₃ において例えば 6-C₁ はクロールが母核の 6 位を置していることを表わす。

- 8 -

M₀ = メチル基, M_{0.1} = メトキシ基, B₁ = エチル基,
Pr = プロピル基, i-Pr = イソプロピル基,
Bu = プチル基, i-Bu = イソブチル基,
n-Bu = n-ブチル基, t-Bu = t-ブチル基,
Ac = アセチル基, An = アニリノ基,
C₆(H₅O) = カルシウム酸 (ロス酸),
Al = アルミニウム酸, δ = 分点。

(以下余白)

- 9 -



分子式	構造式	R	-C(CH ₃) ₂ -	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Φ(%)
3/	4	Mo	2-0	H	H	4-NO ₂	H	H	H	H	H	1/5~1/6d
3/2	4/	Mo	2-0	H	H	4-NH ₂	H	H	H	H	H	1/2~1/3d
3/3	4/	Mo	2-0	H	H	4-NHA ⁺	H	H	H	H	H	1/4~1/4d
3/4	4/	Mo	2-0	H	H	4-NHCOEt	H	H	H	H	H	1/3d~1/3d
3/5	4/	Mo	2-0	H	H	4-NHCO ₂ A ⁺	H	H	H	H	H	2/6~2/6d
3/6	3	Mo	6-0	H	H	6-Br	H	H	H	H	H	1/9~1/10
3/7	4/	Mo	2-0	H	H	3,4-ベンジ	H	H	H	H	H	1/3d~1/3d
3/8	3	Mo	6-0	H	H	6-CN	H	H	H	H	H	1/20~1/21
3/9	3	Mo	6-0	H	H	6-Cl	H	H	H	H	H	1/3.5~1/3d
3/10	3	Mo	6-0	H	H	6-NO	H	H	H	H	H	9/2~9/3
4/0	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	1/5~1/6
4/1	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	9/6~9/7
4/2	3	Mo	6-0	H	H	2-Cl	H	H	H	H	H	6.5~6.7
4/3	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	8.1~8.2
4/4	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	1/20~1/21
4/5	3	Mo	6-0	H	H	3-Me	H	H	H	H	H	9/0~9/1
4/6	3	Mo	6-0	H	H	3-Cl	H	H	H	H	H	1/4.5~1/4.6
4/7	3	Mo	6-0	H	H	4-Br	H	H	H	H	H	7/7~7/8
4/8	3	Mo	6-0	H	H	4-Cl	H	H	H	H	H	8.6~8.7d
4/9	4/	Mo	2-0	H	H	2-Cl	H	H	H	H	H	1/0.7~1/0.8
5/0	3	Mo	6-0	H	H	3-Cl	H	H	H	H	H	C ₆ (2H ₂ O)/95d
5/1	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	C ₆ (2H ₂ O)/67d
5/2	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	C ₆ (1.5H ₂ O)/20d
5/3	3	Mo	6-0	H	H	1-Me	H	H	H	H	H	1/2.3~1/2.4d
5/4	4/	Mo	2-0	H	H	3-Me	H	H	H	H	H	1/4-Me
5/5	4/	Mo	2-0	H	H	3-Me	H	H	H	H	H	1/0.3~1/0.4d
5/6	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	3-Me~3-Me
5/7	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	1/3~1/4
5/8	3	Mo	6-0	H	H	3-Me	H	H	H	H	H	4-Me~5-Me
5/9	3	Mo	6-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	1/3.5~1/3.6
6/0	3	Mo	6-0	H	H	3-Me-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	H	H	C ₆ (1.5H ₂ O)/69d
6/1	4	Mo	2-0	H	H	2-Me	H	H	H	H	H	1/3.5~1/3.6d
6/2	4	Mo	2-0	H	H	2-Cl	H	H	H	H	H	C ₆ (1.5H ₂ O)/65~6/6
6/3	3	Mo	6-0	H	H	3,4-ベンジ	H	H	H	H	H	1/2.0~1/2.1
6/4	3	Mo	6-0	H	H	3,4-ベンジ	H	H	H	H	H	1/2.0~1/2.1

分子式 A	構造 式	R -CH ₂ OH	R -A- X ₂	X ₁	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Φ(%)
2	Me	S-O	H H	H	H	H	H	1.85~1.92
3	Me	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.9~2.04
4	Me	2-O	B H	H	H	H	H	9.7~9.94
5	Me	2-O	H H	2-C ₆	H	H	H	1.07~1.083
6	Me	2-O	H H	3-C ₆	H	H	H	8.4~8.58
7	Me	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.0~1.1
8	Me	2-O	H H	H	H	H	H	9.4~9.5
9	Me	6-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.0~1.5
10	Me	6-O	R H	H	H	H	H	C ₆ (CH ₃) ₂ O ₂ ~1.36
11	Et	6-O	H H	4-C ₆	H	H	H	C ₆ (CH ₂) ₂ O ₂ ~0.74
12	Me	2-S	H H	4-C ₆	H	H	H	0.64~0.75
13	Me	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.25~1.304
14	Me	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.0~1.024
15	Et	2-O	H H	H	H	H	H	1.4~1.55
16	Et	2-O	H H	H	H	H	H	9.7~9.9
17	Et	2-O	H H	4-Me	H	H	H	C ₆ (CH ₂) ₂ O ₂ /9.0~1.05
18	Et	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	C ₆ (CH ₂) ₂ O ₂ /5.5
19	Et	2-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.0~1.07
20	Et	6-O	H H	3-C ₆	H	H	H	1.05~1.064
21	Et	2-O	H H	4-CN	H	H	H	1.63~1.65
22	Et	6-O	H H	4-C ₆	H	H	H	1.54~1.564
23	Et	4	H O	4-COOH	H	H	H	1.5~1.57
24	Et	2-O	H H	3-C ₇ J	H	H	H	C ₆ (CH ₂) ₂ O ₂ /1.57
25	Et	6-S	B H	4-C ₆	H	H	H	C ₆ (H ₂ O) ₂ /9.0
26	Et	2-O	H H	4-COOH ₂	H	H	H	1.60~1.63 (CH ₃) ₂
27	Et	2-O	H H	4-COOH	H	H	H	2.0~2.1 (CH ₃) ₂
28	Et	6-O	R H	4-OAc	H	H	H	C ₆ (CH ₂ O) ₂ /0.77~1.67
29	Et	6-O	R H	4-OAc	H	H	H	C ₆ (H ₂ O) ₂ /0.45
30	Et	6-O	R H	4-OH	H	H	H	C ₆ (H ₂ O) ₂ D ₃

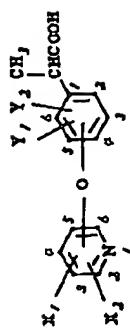
- 10 -

2

55-162772(4)

- 2 -

支链側 基	B -CH ₂ COOH R -A- X ₁ X ₂ Y ₁ Y ₂ Y ₃ Y ₄ δ(°C)								
	の位置								
65	3	Mo 6-0	H H		2,3-ベンジ	H	131~132		
66	3	Mo 6-0	4-Me 5-Me		H H	H	144~145		
67	4	Mo 2-0	5,6-ベンジ		H H	C ₆ (1,5H ₂ O)216~217			
68	3	Mo 6-0	4,5-ベンジ		H H	H	132~133		
69	3	Mo 6-0	4,5-(CH ₂) ₂ -		H H	H	151~153		
70	3	Mo 6-0	H H		3,4-(CH ₂) ₃ -	H	122.5~123.5		
71	3	Mo 6-0	H H		3-Me	H H	69.5~70.5		
72	3	Mo 6-0	2-Me 4-Me		H H	H	C ₆ (1,5H ₂ O)218d		
73	3	Mo 6-0	H H		4-OH	H H	167~169		
74	3	Mo 6-0	H H		4-AcO	H H	161~163		
75	3	Mo 6-0	H H		4-i-Pr	H H	89~91		
76	3	Mo 6-0	H H		4-Pr	H H	81.5~82.5		
77	3	Mo 6-0	H H		4-t-Bu	H H	112~113		
78	3	Mo 6-0	H H		4-o-Bu	H H	67~71		
79	3	Mo 6-0	H H		4-Bu	H H	C ₆ (H ₂ O)140~142		
80	3	Mo 6-0	H H		4-i-Bu	H H	C ₆ 116~119(d)		



支链 基	X ₁ X ₂ の位置 δ(°C)								
	の位置								
81	H	H	2	H H	3	76~77			
82	H	H	2	H H	4	129~130			
83	S-CN	H	2	H H	4	198~200			
84	S-CO ₂ H ₂	H	2	H H	4	211~212			
85	H	H	3	H H	4	130~131			
86	H	H	4	H H	4	180~181			
87	3,4-(CH ₂) ₂ -	H	2	H H	4	166~167			
88	3,4-ベンジ	H	2	H H	4	145~147			
89	3-Me	4-Me	2	H H	4	15.5~15.6			
90	4-Me	5-Me	2	H H	4	16.2~16.3			
91	4-Me	H	2	H H	4	12.3~12.4			
92	4-Me	H	2	H H	4	C ₆ (H ₂ O)227.3~227.5			
93	3-Br	H	2	H H	4	13.7~13.8			
94	2-Me	H	4	H H	4	15.2~15.3			
95	3-Me	H	2	H H	4	13.2~13.4			
96	3-Me	H	2	H H	4	12.1~12.2			
97	H	H	2	3-Me	H	107~108			
98	H	H	2	3-Me	H	C ₆ (H ₂ O)158d			
99	o/	H	2	H H	4	13.6~13.7			
100	H	H	2	2-Me	H	15.0~15.1			
101	H	H	2	3-CI	H	9.8~9.9			
102	H	H	2	2-Cl	H	14.5~14.6			
103	H	H	2	3-CI	3-CI	137~138			

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-(4-(2-ビリジルオキシ)-2-ナフチル)プロピオン酸、 Δ/ϑ ク~198°C。2-(4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラブリルオキシ)フェニル)プロピオン酸、 Δ/ϑ 65~166°C。2-(4-(2-ビリジルオキシ)フェニル)プロピオン酸、 Δ/ϑ ク~195°C。2-(4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル)プロピオン酸、 Δ/ϑ 84~199°C。

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	厅内整理番号
II A 61 K 31/415	ABG	
31/44	ABE	
31/455	AAH	
31/47	ABG	

②發明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光

